

FORMULACIONES INYECTABLES DE PARACETAMOL

Campo de la invención

La presente invención se refiere a inyecciones intravenosas de bajo volumen de paracetamol y método de preparación de las mismas.

5 Antecedente de la invención

El paracetamol es un derivado de para-aminofenol que proporciona actividad analgésica, antipirética y anti-inflamatoria débil. Se utiliza ampliamente en analgésicos y antipiréticos de venta libre. Se utiliza comúnmente para alivio de jaquecas y otros dolores menores, así como también fiebre. También se utiliza en
10 combinación con analgésicos opioides para el manejo de dolor severo, tal como dolor posquirúrgico y proporcionar cuidado paliativo en pacientes con cáncer avanzado.

El paracetamol o Acetaminofén está disponible en una variedad de formas de dosificación tal como comprimidos, cápsulas, jarabes líquidos, suspensiones,
15 supositorios, etcétera, que se pueden administrar a través de diferentes rutas de administración. Las rutas oral y parenteral son las rutas de administración más preferidas (Jarde O., Boccard E., Parenteral versus Oral Route 15 Increases Paracetamol Efficacy. Clinical Drug Investigation, Dec 1997, 14(6): 474-48 1.). La ruta de administración parenteral es preferida debido al problema de la rápida
20 degradación y pobre absorción del fármaco luego de administración oral. Adicionalmente, la ruta de administración parenteral es la única ruta disponible para manejo efectivo de afecciones clínicas del paciente cuando la absorción rápida del fármaco es esencial para el inicio de acción más rápido y alivio más rápido de los síntomas.

25 En caso de emergencia o cuando los pacientes están inconscientes o son incapaces de aceptar medicaciones orales, la ruta parenteral es la ruta preferida. La absorción de fármacos después del suministro parenteral es rápida y, los niveles sanguíneos logrados son más favorables que aquellos alcanzados por las formas de dosificación oral. (Aulton M. E.: Pharmaceutics, The Science of Dosage
30 Form Design. Churchill Livingstone, Second edition, 5).

Otras ventajas de las formulaciones parenterales de paracetamol son que se pueden administrar antes o durante cirugía permitiendo por lo tanto el inicio de analgesia efectiva en la fase temprana del período postoperatorio. (Pasero C., The Role of Intravenous Acetaminophen in Acute Pain Management. Pain
35 Management Nursing, Jun 20 12, 13(2): 107-124.). Estas inyecciones evitan la exposición hepática de primer paso y el metabolismo a través de la circulación

portal, que reduce la incidencia de lesión hepática. Estas inyecciones raramente causan hepatotoxicidad, y se ha demostrado que son seguras para uso en pacientes con afecciones hepáticas subyacentes. (Viscusi E. R., IV Acetaminophen Improves Pain Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients: A Review of the Clinical Data and Case-based Presentations, April 20 12, 38(4): 1-8).

A pesar de las ventajas de las formulaciones parenterales de paracetamol, muy pocas opciones de formulaciones parenterales de paracetamol están disponibles en el mercado. Las razones claves para su no disponibilidad son la pobre solubilidad acuosa del fármaco y la inestabilidad en presencia de agua.

La mayor parte de las formulaciones de paracetamol están disponibles en la forma de soluciones acuosas muy diluidas y son adecuadas para administración exclusivamente a través de la ruta de infusión intravenosa. Estas formulaciones de gran volumen están asociadas con las desventajas relacionadas con la sobrecarga de volumen especialmente en pacientes con funciones cardíacas y renales comprometidas. Además de su larga duración de administración, y necesidad de conservar una velocidad de infusión específica, etcétera, el costo de fabricación de estas formulaciones es relativamente alto. (Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, Third Edition, 1001-1003).

WO2009098716 y WO2009/047634 divulgan composiciones farmacéuticas acuosas estables que comprenden paracetamol para administración parenteral, en el que la concentración de Paracetamol en la composición es de 10 mg/ml y por tanto dicha composición es adecuada solamente para la administración a través de infusión Intra-venosa (IV). El documento WO2003033026 divulga formulaciones inyectables estables listas para uso en el que la concentración de Paracetamol es de hasta 40 mg/ml sólo para administración mediante ruta de infusión IV.

El documento WO2001008662 se relaciona con composiciones farmacéuticas de paracetamol que comprenden por lo menos 10% p/v de paracetamol en PEG200 anhidro. Las viscosidades de estas composiciones son del orden de 168 Cps y por lo tanto tienen uso limitado a través de la ruta parenteral solamente luego de dilución.

El documento IN1746/MUM/2008 se refiere a formulaciones inyectables de Paracetamol solamente hasta un 15% preparadas en un sistema disolvente de Glicofurol & agua. Estas formulaciones sólo proporcionan hasta 150 mg de fármaco en 1 ml.

El documento WO00/07588 divulga formulaciones inyectables no acuosas de paracetamol que utilizan alcohol y polietilenglicol. Estas inyecciones se formulan

en disolventes no acuosos y no están en la forma listas para uso. Las formulaciones no acuosas divulgadas en dicha referencia no son adecuadas para administración intramuscular (IM) sin dilución con fluido acuoso.

En la Patente US 6028222, columna 3, líneas 47 a 53, menciona formulaciones acuosas de inyecciones de paracetamol con concentraciones de paracetamol en el rango de 2 mg/ml a 50 mg/ml en soluciones diluidas y 60 mg/ml a 350 mg/ml en soluciones concentradas. Sin embargo, en la columna 6 de la misma especificación de referencia, dicha patente estadounidense también indica lo siguiente:

- 10 "Utilizando esta solución compuesta de una mezcla disolvente constituida por propilenglicol al 30%, polietilenglicol 400 al 40% y 30% de agua (solución no 20), es posible disolver aproximadamente 200 mg/ml de paracetamol a 20°C. Seleccionar de una concentración de 160 mg/ml le permite a uno asegurarse de que no ocurrirá recristalización".
- 15 De esta manera por su propia admisión, los inventores en dicha Patente Estadounidense enseñan por lo tanto que la concentración de 160 mg/ml resulta en inyectables en los que no ocurre recristalización. Los inventores del documento US"222 admite e ilustra por vía de ejemplos que las formulaciones que contienen concentración de paracetamol hasta 160 mg/ml permanecen estables. No hay
- 20 divulgación ni enseñanza de si concentraciones tan altas como 350 mg/ml producirán un inyectable cuando no ocurre recristalización. No es obvio si las concentraciones en el rango de 160 mg/ml a 350 mg/ml serían trabajables en función de las enseñanzas de US" 222. Cuando las formulaciones descritas en la especificación del documento US" 222 con alta concentración de paracetamol ($\geq$
- 25 160 mg/ml) fueron preparadas por nosotros y diluidas para obtener una dosis de 1 gm en no más de 20 ml (es decir, proporcionar la concentración de por lo menos 50 mg/ml), el fármaco fue cristalizado a partir de estas soluciones en 3 a 5 minutos. Estas formulaciones por lo tanto no son apropiadas para administración de bolo IV lento después de la dilución, ya que aparecen cristales dentro de los 5
- 30 minutos de dilución.

Los resultados de nuestros estudios se resumen adelante:

Tabla 1: Resultados de dilución de muestras de ejemplos descritos en la columna 7 de la especificación del documento US 6028222

Ejemplo No.	Concentración reportada en US" 222 @ 25°C (mg/ml)	Solución concentrada tomada (ml)	WFI añadido para constituir	Cristalización a 25°C observada dentro de	Cristalización a 20°C observada dentro de
-------------	---	----------------------------------	-----------------------------	---	---

			un volumen hasta (ml)	(minutos)	(minutos)
3	230	4,3	20	5	2,5
20	200	5,0	20	3	1
21	210	4,7	20	4	2
22	220	4,5	20	3	1,5
17	200	Cristalización observada inmediatamente en la solución concentrada			
19	190	No se alcanza solubilización completa			

Es claro de lo anterior que estas formulaciones no son adecuadas para administración a través de la ruta inyectable. Otros estudios establecen inequívocamente y confirman la admisión de los inventores del documento US”
5 222 que las formulaciones concentradas de dicha patente estadounidense son de hecho inestables debido a la recristalización del fármaco.

El documento WO2012001494 divulga formulaciones acuosas de paracetamol de alta concentración que proporcionan 500 mg del fármaco en un volumen de inyección tan bajo como 2 a 3 ml, manteniendo la viscosidad en el rango de 7 a 28
10 CPS cuando se miden mediante el viscosímetro Ostwald a 25°C. Estas formulaciones producen efectos colaterales tales como flebitis haciéndolos inestables para la ruta de bolo IV y, por lo tanto, sin dilución, la ruta intramuscular es la única ruta de administración disponible para estas formulaciones. Llevamos a cabo estudios de toxicidad preclínicos detallados de las formulaciones divulgadas
15 en el documento WO2012001494.

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad intravenosa de dosis repetidas en 48 Ratones Suizos Albinos y 24 Conejos Blancos de Nueva Zelanda durante 14 días consecutivos. La solución de prueba de las inyecciones de paracetamol divulgadas en el documento WO2012001494 fueron preparadas y administradas a
20 través de ruta intravenosa (vena de la cola) sin ninguna dilución en niveles de dosis de 5 (Bajo), 15 (Medio) y 25 (alto) $\mu\text{L}/20$ de peso corporal de Ratones Suizos Albinos. Estas formulaciones provocan severos efectos adversos en el sitio de inyección y los animales de dosis media y baja de grupos tratados con paracetamol fueron menos afectados cuando se compararon con los grupos
25 tratados con paracetamol de dosis altas. Adicionalmente, cuando las formulaciones se administraron a través de las venas marginales de la oreja de Conejos Blancos de Nueva Zelanda en el nivel de dosis de 500, 1500 y 3000 $\mu\text{L}/2$ kg de peso corporal/día, provocaron efectos adversos en el sitio de inyección. Los hallazgos de nuestros estudios en ratones y conejos sugieren que la formulación
30 de paracetamol divulgada en el documento WO2012001494 cuando se administra

sin ninguna dilución a través de la ruta de bolo IV, no fueron bien tolerados en dosis bajas.

Ellos provocan severas flebitis y no son adecuados para administración de bolo intravenoso en humanos.

- 5 Cuando estas formulaciones se diluyen para alcanzar 1 gm de fármaco en 20 ml de formulación, se fija la precipitación del fármaco haciéndolo por lo tanto inadecuado para administración a través de la ruta de bolo IV lenta.

10 Algunas de las inyecciones de paracetamol descritas en la técnica anterior no son acuosas y por lo tanto no están en forma lista para utilizar. Adicionalmente, una severa limitación de las formulaciones de la técnica anterior son las viscosidades > 45 CPS que pueden provocar daño al tejido y dolor en los sitios de inyecciones.

15 Las formulaciones inyectables acuosas de paracetamol disponibles hasta la fecha contienen muy baja concentración del fármaco que se administran solamente a través de la ruta de infusión intravenosa, o son formulaciones que contienen escasamente altas concentraciones del fármaco, pero sufren de severas limitaciones tal como:

- a) Sin dilución son capaces de ser administradas solo a través de ruta intramuscular
- 20 b) En dilución con cualquiera del volumen grande disponible de parenterales compatibles, son adecuados únicamente para administración mediante ruta de infusión intravenosa.

No es posible diluir las formulaciones concentradas conocidas en la técnica a un volumen de aproximadamente 20 ml que puede permitir su administración a través de ruta de bolo intravenosa lenta en el que la dosis completa del fármaco (por ejemplo, 1 gm en 20 ml) se inyecta dentro de 5 minutos, preferiblemente en 2 minutos a un paciente. Esta limitación resulta de la aparición de cristales del fármaco a los minutos de la dilución de las formulaciones de la técnica anterior.

30 Existe una necesidad insatisfecha de proporcionar inyecciones acuosas de paracetamol o sus sales farmacéuticamente aceptables que no son solamente estables y adecuadas para administración a través de ruta de infusión IM e IV, sino también adecuadas para administración a través de rutas de inyección de bolo intravenoso lento que presenta efectos mínimos o no presenta efectos. Además de proporcionar soluciones de alta concentración estables, estas formulaciones listas para utilizar deben tener viscosidades <35 Cps, preferiblemente <25 Cps a temperatura ambiente.

Subsiste la necesidad de proporcionar formulaciones estables que, permitan la administración de la dosis terapéutica de 1 gm en un volumen no mayor de 20 ml con viscosidades <35 Cps, preferiblemente <25 Cps a temperatura ambiente, haciéndolas por lo tanto adecuadas para administración a través de ruta de bolo intravenosa lenta luego de dilución con fluidos acuosos sobre y por encima de las rutas de infusión Intravenosa, Intramusculares.

Objetivos de la invención:

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar formulaciones de paracetamol inyectables de alta concentración o su sal farmacéuticamente aceptable que cuando se diluye con fluidos acuosos son capaces de proporcionar una dosis de 1 gm del fármaco en no más de 20 ml sin ninguna cristalización del fármaco para una duración de por lo menos 5 minutos después de dilución.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar inyecciones de paracetamol acuosas estables de alta concentración o su sal farmacéuticamente aceptable que, cuando se diluye con fluidos acuosos para proporcionar 1 gm de fármaco en no más de 20 ml de la formulación, son adecuadas para ser administradas a través de la ruta de bolo intravenosa lenta.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar inyecciones de paracetamol acuosas estables de alta concentración o su sal farmacéuticamente aceptable que se puede administrar a través de una ruta intramuscular en su forma no diluida y también son adecuadas para administración de bolo IV lento cuando se minimizan los efectos colaterales tales como flebitis, dolor, etcétera.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona inyecciones de paracetamol acuosas, estable de alta concentración o sus sales farmacéuticamente aceptables, que cuando se diluyen con fluidos acuosos a no más de 20 ml, permanecen estables y son adecuadas para administración a través de la ruta intravenosa lenta.

Una formulación inyectable de la presente invención comprende 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, un sistema disolvente que comprende Glicofurol y/u otro disolvente, alcohol de cadena inferior, un estabilizante y agua.

El otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcutol, N-metilpirrolidona, o alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles.

El otro disolvente se selecciona preferiblemente de N-metil pirrolidona, dimetilacetamida, transcutol, ciclodextrinas, o mezclas de las mismas.

La cantidad de glicofurol en las formulaciones varia de 0 a 40% p/v, preferiblemente de 0 a 35% p/v de la formulación. La cantidad de alcohol de
5 cadena inferior varía de 0 a 30% p/v, preferiblemente de 0 a 25% p/v de la formulación. La cantidad del otro disolvente en la formulación varia de 0 a 55% v/v de la formulación. El estabilizador se selecciona de compuestos grado polimérico tal como plasdone por ejemplo plasdone C 17, plasdone C 30 y similares o cualquier combinación de los mismos. El estabilizador es 0% p/v a 5% p/v,
10 preferiblemente de 2% p/v a 4% p/v de la formulación.

En una realización, el compuesto inyectable contiene 250 mg de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 1 ml. En otra realización, la dosis de 500 mg de fármaco se puede suministrar en un volumen de 2 ml. En otra realización, la dosis de 1 gm se puede suministrar en un volumen de 4 ml. Estas realizaciones
15 son adecuadas para administración a través de ruta intramuscular.

En una de las realizaciones, estas formulaciones cuando se diluyen utilizando volumen bajo de fluidos acuosos, pueden proporcionar la dosis terapéutica de 1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de la formulación sin ninguna recristalización durante por lo menos hasta 5 minutos
20 después de dilución. En otra realización, dichas formulaciones no presentan recristalización en por lo menos 8 a 20 minutos después de dilución.

Los fluidos acuosos para dilución se seleccionan de agua para inyección o cualquier otro fluido acuoso medicado/no medicado adecuado para administración de bolo IV lento. Estas formulaciones también proporcionan la opción de dilución
25 con gran volumen de fluidos acuosos con el fin de suministrar el fármaco a través de la ruta de infusión intravenosa.

Estas formulaciones resultan en completa solubilización de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones que contienen 1 gm de fármaco cuando se diluyen con fluidos acuosos hasta 20 ml, no presentan ninguna
30 recristalización por lo menos hasta 5 minutos después de dilución, más preferiblemente hasta un período de por lo menos 8 minutos después de dilución

Formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, el sistema disolvente de la presente invención con un estabilizador en un rango específico proporciona formulaciones inyectables
35 que, en dilución con fluidos acuosos hasta 20 ml de formulación, son adecuados para ruta de administración de bolo IV lento con efectos colaterales significativamente minimizados tal como flebitis.

Las formulaciones de la presente invención son estables a través de la vida útil de las formulaciones. En la presente invención, se utiliza agua en una cantidad suficiente para constituir el volumen final de la formulación. El agua que constituye el volumen final en estas formulaciones es menor que o igual a 50% p/v, preferiblemente menor que o igual a 45% p/v de las formulaciones.

Dichas formulaciones de la presente invención se pueden diluir adicionalmente con la ayuda de agua para inyección o fluidos IV acuosos convencionales tal como solución salina normal, dextrosa o cualquier otro portador parenteral conocido en la técnica de tal manera que se suministra una dosis de 1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de volumen de la formulación final.

En otra realización de las presentes formulaciones, se pueden utilizar ingredientes auxiliares adecuados tal como antioxidantes, modificadores de pH, reguladores, agentes de quelación o mezclas de los mismos. Los antioxidantes de la formulación se pueden seleccionar de monotioglicerol, metabisulfito de sodio o similares. Los modificadores de pH de la formulación se pueden seleccionar de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico o similares. Los reguladores de la formulación se pueden seleccionar de fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, o similares.

Se utilizan dichos ingredientes auxiliares en las proporciones farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica.

La viscosidad de las presentes formulaciones en su forma no diluida está en el rango de 5 a 35 CPS cuando se mide por el viscosímetro Ostwald a 25°C. La viscosidad de las realizaciones preferidas de las presentes formulaciones en su forma no diluida varía de 8 a 32 CPS a 25°C. Esta característica de las formulaciones de la presente invención no sólo proporciona la ventaja de menos dolor o ningún dolor y ningún daño a tejidos en el sitio de inyección cuando se administra intramuscularmente en forma no diluida pero también lleva a menor dolor o ningún dolor cuando se administra luego de dilución hasta 20 ml a través de la ruta de bolo IV lenta durante un periodo de 2 a 5 minutos.

El solicitante realiza estudios de toxicidad preclínicos (animal) para establecer las características ventajosas mencionadas anteriormente de la formulación de la presente invención. Dichos estudios y resultados de los mismos se resumen adelante.

Estudio de toxicidad subaguda de inyección de paracetamol no diluido (1000 mg/4 ml) en ratas y ratones:

Este estudio está dirigido a evaluar la toxicidad de la inyección de paracetamol 1000 mg/4 ml (250 mg/ml) en ratas y ratones después de administración repetida durante 28 días. Los animales fueron seleccionados, acondicionados y expuestos al compuesto de prueba a través de inyección de bolo no diluido intravenoso en tres niveles de dosificación (15, 25, 35 mg/kg) y se observó durante 28 días.

Todos los animales fueron observados para detectar signos clínicos anormales y cambios de comportamiento; morbilidad y mortalidad; cambios en el peso corporal y consumo de alimentos a través del período de estudio. Al final del estudio (es decir, 28 días), se evaluaron los animales para estimaciones hematológicas y bioquímicas e histopatología de diferentes órganos para determinación de toxicidad.

Los resultados mostraron que no hubo mortalidad observada entre animales tratados debido al compuesto de prueba. No hubo un efecto de tratamiento significativo en ingesta de alimentos, ganancia de peso corporal y síntomas clínicos, actividad de comportamiento, etcétera. Adicionalmente, no hubo cambios significativos encontrados en los parámetros hematológicos y bioquímicos de los ratones y ratas tratados con todos los tres niveles de dosis de paracetamol según se compara con el grupo vehículo de control.

El resultado concluye que sorprendentemente no se observó toxicidad en ratas y ratones cuando se inyectó la formulación de paracetamol no diluida (1000 mg/4 ml) mediante ruta de administración de bolo intravenosa. Esto es en contraste con los resultados del estudio realizados para las formulaciones en el documento WO2012001494 que no fueron tolerados a través de la ruta de bolo IV incluso en bajas dosis. Estudio de toxicidad de dosis repetida de inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) en conejos.

El objetivo de este estudio es evaluar la toxicidad local y sistémica en conejos de 14 días de administración repetida de inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml), preparado según la presente invención con énfasis especial en identificar toxicidad de órganos objetivo. En este estudio, se asignaron animales aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento. Cada grupo comprende de dos conejos hembra. A dos grupos (01 y 02) se les administra vehículo (Placebo) para inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) diluido hasta 20 ml con agua para inyección. A los otros dos grupos (03 y 04) se les da inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) diluido hasta 20 ml con agua para inyección. Los grupos 01 y 03 fueron tratados con sus tratamientos respectivos tanto como una dosis al día en volumen de 2,52 ml/2 Kg de conejo. Los grupos 02 y 04 fueron tratados con sus tratamientos respectivos en dosis divididas administradas cuatro veces al día (0,63 ml/2 Kg

cada vez). Se administraron inyecciones diluidas como infusión intravenosa lenta en nivel de dosis de 65 mg/kg en 2 a 5 minutos.

5 Todos los animales fueron observados una vez al día para detectar signos de toxicidad a través del período experimental y dos veces al día para mortalidad y morbilidad. Se registraron pesos corporales en el día 1, 8 y 14. Se calculó el consumo de alimento sobre una base semanal. Al final del experimento (día 14), se sacrificaron todos los animales sobrevivientes y se registraron datos brutos de patología.

10 Al final del estudio (es decir, 14 días), se evaluaron los animales para patología e histopatología de diferentes órganos, que incluyen sitio de inyección para la determinación de la toxicidad. El resultado no mostró toxicidad local o sistémica con inyección de paracetamol 1000 mg/4 ml cuando se administra como infusión intravenosa en forma diluida con agua para inyección durante 14 días en conejos.

15 El resultado de los estudios preclínicos realizados por el solicitante confirman que las formulaciones de la presente invención son capaces de ser administradas a través de ruta de administración de bolo IV en su forma no diluida así como a través de ruta de administración de bolo IV lenta durante 2 a 5 minutos cuando se diluye con agua para inyección aun volumen final de hasta 20 ml.

20 Se proporcionan aquí adelante ejemplos no limitantes de las formulaciones de la presente invención

Ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdon C 17	20	2% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 18 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

25 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta una duración de 8 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 5 minutos después de la dilución.

Ejemplo 2

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	300	30,0% p/v
Etil alcohol	300	30% p/v
Plasdona C 30	25	2,5% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 15 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 8 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 5 minutos después de la dilución.

Ejemplo 3

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	30	3% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

10

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 19,46 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 9 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 8 minutos después de la dilución.

Ejemplo 4

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	40	4% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 20,94 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 11 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 8 minutos después de la dilución.

Ejemplo 5:

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	224	22,4% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	20,6	2,06% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formula anterior (no diluida) fue 16,73 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluyó 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

- 15 Ejemplo 6

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	160	16% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	103	10,3% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 16,46 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 20 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 7

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	80	16% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	206	20,6% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 22,94 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 8

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	270	27% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	61,8	6,18% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

10

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 15,1 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

15

Ejemplo 9

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	244,9	24,49% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	103	10,3% p/v

Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%
---------------------	--------------------	--------------------

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 11,76 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 10

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	270	27% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
N- Metil Pirrolidona	61,8	6,18% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 13,2 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 8 minutos después de dilución.

Ejemplo 11

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	309	30,9% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 30,22 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 20 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó

recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 12

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	257,5	25,75% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 5 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 8,41 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

10

Ejemplo 13

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	160	16% p/v
N- Metil Pirrolidona	439,6	43,96% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 9,29 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 14

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	80	8% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	412	41,2% p/v

Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%
---------------------	--------------------	--------------------

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 11,12 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 15

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	80	8% p/v
N- Metil Pirrolidona	542,6	54,26% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 10,61 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 16

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Plasdon C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	386,2	38,62% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 10,24 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 20 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 17

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	150	15% p/v
Etil alcohol	250	25% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	248	24,8% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 12,6 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 18

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	200	20% p/v
Etil alcohol	300	30% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	156	15,6% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

10

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 14,5 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 19

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	200	20% p/v
Plasdona C 17	50	2% p/v

N- Metil Pirrolidona	32,5	3,25% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 21,1 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 20

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	400	40% p/v
Etil alcohol	90	9% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	164	16,4% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 20,2 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

- 20 La presente invención ha encontrado sorprendentemente que las formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, un sistema disolvente que comprende Glicofurol, alcohol de cadena inferior, un estabilizante, agua que cuando se diluye con fluidos acuosos a no más de 20 ml permanecen estables. En otra realización de la presente formulación se puede utilizar el otro componente disolvente. Estas formulaciones también adecuadas para administración de bolo IV lento con efectos colaterales minimizados tal como flebitis.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de paracetamol inyectable que comprende:
250 mg/ml de paracetamol o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en un sistema disolvente que comprende glicofurol, un alcohol de cadena inferior, un estabilizante, otro disolvente y agua.
2. La formulación inyectable de la reivindicación 1, en la que la viscosidad de la formulación varía de 5 a 35 CPS a 25°C, preferiblemente 8 a 32 CPS.
3. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-2, en el que el sistema disolvente comprende glicofurol 0-40% p/v, alcohol de cadena inferior 0-30% p/v estabilizante 0-5% p/v, otro disolvente 0-55% y agua para constituir el volumen de la formulación.
4. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-3, en el que el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcutol, N-metil-pirrolidona o alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles o mezclas de los mismos.
5. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-4, en el que el otro disolvente se selecciona más preferiblemente de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcutol, N-metilpirrolidona.
6. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-5, en el que el alcohol de cadena inferior se selecciona del grupo que consiste de etil alcohol, alcohol isopropílico y sus similares, o mezclas de los mismos.
7. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-6, en el que la cantidad de agua es $\leq 50\%$ v/v, de la formulación.
8. La formulación parenteral acuosa de las reivindicaciones 1-7, en el que la formulación comprende adicionalmente ingredientes auxiliares tal como antioxidantes, modificadores de pH, reguladores, agentes de quelación o cualquier mezcla de los mismos.
9. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-8, en el que los antioxidantes de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende monotioglicerol, metabisulfito de sodio o similares.
10. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-9, en el que los modificadores de pH de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende hidróxido de sodio, ácido clorhídrico o similares.

11. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-10, en el que los reguladores de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico o similares.

5 12. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-11, en el que la formulación se diluye con la ayuda de agua para inyección o fluidos IV acuosos convencionales tales como solución salina normal, solución de dextrosa, o cualquier otro portador parenteral, tal como una dosis de 1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable se suministra en volumen de 20 ml de la formulación final, no aparecen cristales durante un período de por lo menos 5 a 8
10 minutos.

13. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-12, en la que las formulaciones son capaces de administración por ruta intramuscular, bolo intravenoso, infusión intravenosa, así como inyección de bolo intravenoso lento.

15 14. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-13, en el que la inyección de bolo intravenoso lento es estable de 2 a 10 minutos después de dilución de la formulación.

RESUMEN

La presente invención se refiere a inyecciones de paracetamol intravenosas de volumen bajo o su sal farmacéuticamente aceptable y método de preparación de las mismas. Las formulaciones proporcionan altas concentraciones de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en un sistema disolvente de la presente invención que se puede administrar no sólo a través de ruta intramuscular y de infusión intravenosa, sino también adecuada para administración de bolo IV lento después de la dilución con fluidos acuosos a un volumen final de no más 20 ml. Estas formulaciones inyectables permanecen estables y también son adecuadas para administración a través de ruta intravenosa lenta con mínimos efectos colaterales (tal como flebitis, dolor, etcétera).